FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE

10 1

POUR LE

ANNEE 1966 N.°

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Claude FELIN

né le 7 avril 1939 à Gonesse (Val d'Oise)

—

Présentée et soutenue publiquement le :

—

LES PHEOCHROMOCYTOMES ATYPIQUES

(Première observation d'une forme maligne bilatérale et à structure histologique mixte).

—

Président : Mr. A. LEMAIRE, Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE

POUR LE

ANNEE 1966 N.°

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Claude FELIN

né le 7 avril 1939 à Gonesse (Val d'Oise)

—

Présentée et soutenue publiquement le :

—

LES PHEOCHROMOCYTOMES ATYPIQUES

(Première observation d'une forme maligne bilatérale et à structure histologique mixte).

—

Président : Mr. A. LEMAIRE, Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE · PARIS-V^e

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544321_0028

ANNEE 1966

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bullard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Gaillard (H.), Gaudart D'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN ..... Georges BROUET

1er ASSESSEUR ..... Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR ..... Jean GOSSET

I. - PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
- -	DOGNON (A.)
- -	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Gérontologie expérimentale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
- -	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
-	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
	DESGREZ (P.)
Biochimie medicale	POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Pharmacologie	LEVY (Melle J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
	KELLERSHOHN (L.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIER (P.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J. L.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Broussais	LENEGRE (J.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel Dieu	BARIETY (M.)
	Lariboisière	SEZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)		DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		JUSTIN-BESANCON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
- - (Cochin)		OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		N...
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique urologique (Cochin)		ABOULKER (P.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique		PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale		DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique		JUDET (R.)
Clinique urologique (Necker)		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		N...

b) Professeurs à titre personnel

	MM.
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTON (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	LAMBLING (A.)
	LHERMITTE (F.)
Médecine	PEQUIGNOT (H.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
	BARCAT (J.)
	BINET (J.P.)
	BLONDEAU (Ph.)
	CERBONNET (G.)
	CHATELIN (C.L.)
	DAUTRY (P.)
	DEMIRLEAU
	DUBOST (Cl.)
	FAUREL (J.)
	FLABEAU (F.)
	GALEY (J.J.)
	GARBAY (M.)
	GARNIER (H.)
Pathologie chirurgicale	GAUDART-d'ALLAINES (Cl. de)
	GERMAIN (A.)
	LATASTE (J.)
	LOYGUE (J.)
	MAILLARD (J.N.)
	MERCADIER (M.)
	NATALI (J.)
	PELLERIN (D.)
	PERROTIN (J.)
	PREMONT (M.)
	ROBERT (H.)
	THOMERET (G.)
	VAYSSE (J.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
	BERTAUX (P.)
	COTTENOT (Fr.)
	LOEPER (J.) Pr. s. ch.
Pathologie expérimentale	MAURICE (J.)
	MIKOL (Cl.)
	PAUPE (J.R.)
	ACAR (J.)
	AUQUIER (L.)
	AUSSANAIRE (M.)
	BEAUMONT (J.L.)
	BERNIER (J.J.)
	BOUVIER (J.)
	BOUVRAIN (Y.)
	BRISSAUD (H.)
	BROCARD (H.)
	BUGE (A.)
	CANIVET (J.)
Pathologie médicale	CARLOTTI (J.)
	CATINAT (J.)
	CHRETIEN (J.)
	CLOAREC (M.)
	COBLENTZ (B.)
	CONTAMIN (F.)
	COURY (C.)
	DEBRAY (J.)
	ETIENNE (J.P.)
	FREZAL (J.)
	FRITEL (D.)
	FUNCK-BRENTANO (J.L.)
	GRIVAUX (M.)
	HAZARD (J.)
	HENNEQUET (A.)
	HIMBERT (J.)
	HOUSSET (E.)
	LAGRUE (G.)
	LESOBRE (R.)
	LEVEQUE (B.)
Pathologie médicale (suite)	MACREZ (C.)
	MOREAU (L.)
	NENNA (A.)
	NICK (J.)
	POULET (J.)
	ROYER (P.)
	TCHERDAKOFF (Ph.)
	THIBAULT (Ph.)
	TOURNEUR (R.)
	VILLIAUMEY (J.)
	WOLFROMM (R.)
Pédiatrie - Puériculture	ALAGILLE (D.)
	ALISON (J.)
	CANLORBE (P.)
	GORIN (R.)
	LAFOURCADE (J.)
	LEPERCQ (G.)
	LESTRADET (H.)
	MALLET (R.)
	MANDE (R.)
	MINKOWSKY (A.)
	MOZZICONACCI (P.)
	POLONOVSKI (C.)
	REY (J.)
	RIBIERE (M.)
	ROSSIER (A.)
	VIALATTE (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.)
	LECHAT (P.)
	BARRES (G.)
	DURAND (J.)
	GIRARD (Fr.) m. conf.
Physiologie	HUGELIN (A.)
	LAURENT (D.)
	SCHERRER (J.) pr. s. ch.
	VASSEUR (B.)
	CHANTEUR (J.)
	COURSAGET (J.)
	GREMY (F.) m. conf.
Physique médicale	MILHAUD (G.)
	PAGES (J. Cl.)
	PELLERIN (P.)
	ROUCAYROL (J.C.) pr. s. ch.
	TUBIANA (M.) m. conf.
	DECROIX (G.)
	ISRAEL (L.)
Pneumo phtisiologie	MEYER (A.)
	RENAULT (P.)
	SORS (Ch.)
	DENICKER (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHE (D.)
	FLAVIGNY (H.)
	DUBOST (J.)
Radiologie médicale	LEFEBVRE (J.)
	MICHEL (J.R.)
Rhumatologie	MASSIAS (P.)

	MM.
Stomatologie	CAUHEPE (J.) CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. CREPY (Cl.) FLEURY (R.) GRELLET (M.)

	MM.
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) FOUET (P.) LABET (R.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

Anatomie	CABROL COUINAUD GILLOT (C.) HUREAU (J.) GAUTHIER-VILLARS (Melle P.) pr. s. ch.
Anatomie pathologique	ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.) pr. s. ch. NEZELOFF (CH.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.) N. du BOUCHET (Mme)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) DAGUET (G.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) pr. s. ch. CORNILLOT (P.) DREYFUS (J. Cl.) GONNARD (P.) JEROME (H.) KRUH (J.) LEGRAND (J. Cl.) NORDMANN (J.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Biologie médicale	BENHAMOU (J. P.) BOIVIN (P.) HARTMANN (L.) pr. s. ch.
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.)
Cardiologie	SELIGMANN (M.) HATT (P. -Y.) CIVATTE (J.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.) HEWITT (J.) TOURAINE (R.)
Electro-Radiologie	HEITZ (F.) m. conf.
Embryologie	LEDOUX-LEBARD (G.) ROUX (CH.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.) COUJARD (R.) pr. s. ch.
Histologie	DA LAGE MAROIS (M.) RACADOT (J.) SCHRAMM (B.)

Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BLANCHER (G.) CORRE-HURST (MmeL.) ROUSSEL (A.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.) LISSAC (J.) RAPIN (M.)
Maladies métaboliques	ANTOINE (B.) CROSNIER (J.) RICHET (G.) SEBAOUN (J.)
Médecine légale	BOURGUIGNON (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail	HADENGUE (A.) ALBAHARY (C.)
Neuro-Chirurgie	PERTUISET (B.) CAMBIER (J.) CATHALA (H.) ESCOUROLLE (R.) GAUTIER (J. -Cl.)
Neuro-Psychiatrie	LAPRESLE (J.) LEREBOULLET (J.) PICHOT (P.) TARDIEU (G.) GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) LEWIN (D.)
Obstétrique	MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) TCHOBROUTSKY (Mme C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	AUVERT (Mme B.) BREGEAT (P.) DUBOIS (A.) FONTAINE (Mme M.) SARAUX (H.) DUPARC (J.)
Orthopédie	MAURER (P.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-Rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.) SERGENT (H.) GOLVAN (Y.)
Parasitologie	HO THI SANG (Melle) LAPIERRE (J.)

III. - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J. M.)
Clinique médicale	RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.) GRASSET (J.)
Clinique obstétricale	MAYER (M.) MORIN (P.)

	MM.
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. - PROFESSEURS DETACHES

DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE ..... BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Melle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Melles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.) Melle LAURENT (H.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Père,

A ma Mère

Ce travail n'est qu'un gage bien modeste de l'affection que je ne cesserai d'avoir pour eux.

A Mon Président de Thèse,

Monsieur le Professeur A. LEMAIRE

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris,
Membre de l'Académie de Médecine,
Médecin des Hôpitaux
Officier de la Légion d'Honneur

Je le remercie d'avoir bien voulu faire l'honneur de présider ce jury et le prie de trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma vive gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé C. ALBAHARY

A Monsieur le Docteur J. ROUJEAU

Je ne saurais trop les remercier d'avoir bien voulu me guider dans le choix et l'élaboration de ce travail.

Qu'ils soient assurés de ma profonde gratitude pour l'accueil si bienveillant que j'ai trouvé auprès d'eux et pour la confiance qu'ils ont bien voulu me témoigner.

CHAPITRE I

I - DEFINITION

L'appellation PHEOCHROMOCYTOME, qui veut dire tumeur (-ome) à cellules (-cyt) colorées (chromo) en noir par les sels de chrome, fut suggérée par PICK en 1912. Actuellement, il existe encore une ambiguité de langage qui fait que les auteurs désignent indifféremment ces tumeurs de "paragangliomes, chromaffinomes, médullo-surrénalomes ou encore hypernéphromes médullaires hypertensifs". Afin qu'il n'y ait aucune équivoque, nous donnerons le nom de PHEOCHROMOCYTOMES, aux tumeurs développées aux dépens du tissu chromaffine riche en adrénaline et noradrénaline de la médullo-surrénale et de paragangliomes aux tumeurs à tissu chromaffine situées hors des surrénales (terme créé par ALEZAIS et PERON en 1908). Cette distinction comme l'écrit BARBEAU, "est sans doute discutable", comme nous le verrons plus loin, "mais elle a l'avantage d'être utile et simple".

Les PHEOCHROMOCYTOMES, tumeurs relativement rares, sont, en grande majorité, des tumeurs bénignes. Leurs caractères cliniques, biologiques et histologiques sont parfaitement connus.

Il n'existe guère plus de quarante observations indiscutables de phéochromocytomes malins, c'est-à-dire de tumeurs dont la malignité se manifeste par des métastases. Selon SCHEININ (1960) cela représente 10 % des cas publiés de phéochromocytomes. D'après le même auteur, les formes bilatérales ne représentent qu'environ 10 %.

Quant aux formes histologiques mixtes, faites d'une prolifération polymorphe où l'on reconnaît les éléments originels (sympathogonies) et leurs descendants jusqu'aux phéochromocytes, elles sont assez exceptionnelles.

Il n'avait jamais encore été rapporté, jusqu'à présent, de cas dans lequel ces trois anomalies majeures (la malignité, la bilatéralité et la forme histologique mixte) étaient réunies - chacune de ces anomalies constituant une forme atypique des phéochromocytomes

ooooo

II - HISTORIQUE

L'observation princeps de phéochromocytome malin, présentée par GRAVIER et BERNHEIM, date de 1924. Il s'agit d'un homme de 47 ans, décédé au cours d'une crise dyspnéique, chez qui l'autopsie met en évidence une tumeur surrénale bilatérale avec masse médiastinale ayant le même aspect histologique que celui des surrénales.

En 1927, BONNAMOUR, DOUBROW et MONTEGUE découvrent un phéochromocytome surrénalien ayant métastasié dans la plèvre.

Voici les quelques rares observations que nous ayons trouvées, dans la littérature, de phéochromocytomes atypiques :

- Obs. de KING (1931) : homme de 30 ans. Phéochromocytome malin bilatéral avec métastases pulmonaires, hépatiques, ganglionnaires, intestinales et osseuses. Diagnostic porté à l'autopsie du malade.

- Obs. de EISENBERG et WALLERSTEIN (1932) : femme de 63 ans. Phéochromocytome malin bilatéral, avec métastases pulmonaires, hépatiques, spléniques, intestinales, osseuses.

- Obs. de BUCHNER (1934) : homme de 46 ans. Phéochromocytome malin bilatéral avec métastases hépatiques, thyroïdiennes et ganglionnaires.

- Obs. de LEWIS et GESCHICKTER (1934) : femme de 36 ans. Phéochromocytome malin de la médullo-surrénale droite. Malignité histologique.

- Obs. de KAULBACH (1937) : femme de 40 ans. Phéochromocytome malin de la médullo-surrénale gauche avec métastases pulmonaires.

- Obs. de MAC GAVACK et coll. (1942) : femme de 43 ans. Phéochromocytome malin de la médullo-surrénale droite avec métastases hépatiques, pulmonaires et osseuses.

- Obs. de CAHILL (1944) : homme de 59 ans. Phéochromocytome malin de situation non mentionnée avec métastases hépatiques et ganglionnaires.

- Obs. de CHAMOVITZ et FANGER (1944) : femme de 40 ans. Phéochromocytome malin de la médullo-surrénale gauche. Invasion capsulaire et extra-capsulaire.

- Obs. de BARLOW et GORTZ, ESPERSEN et DAHL-IVERSEN (1947) : garçon de 10 ans. Phéochromocytome malin situé en face des gros vaisseaux et réuni par un pédicule à la surrénale gauche. Envahissement vasculaire.

- Obs. de CONSOLE, DUNBAR et RAY (1948) : femme de 27 ans. Phéochromocytome malin bilatéral avec métastases pulmonaires, cervicales et cérébrales.

- Obs. de SPATT et GRAYZEL (1948) : homme de 42 ans. Phéochromocytome malin de la médullo-surrénale droite avec envahissement vasculaire.

- Obs. de MANDEVILLE et SAHYOUN (1949) : homme de 63 ans. Phéochromocytome malin bilatéral avec métastases hépatiques, spléniques, dans le péritoine et le diaphragme. Cancer du poumon associé.

- Obs. de CROSS et PACE (1950) : homme de 47 ans. Phéochromocytome malin de la médullo-surrénale droite avec métastases cervicales.

- Obs. de FERNANDO, COORAY et THANABALASUNDRAM (1951) : Phéochromocytome à structure histologique mixte.

- Obs. de PYLE (1951) : femme de 57 ans. Phéochromocytome malin de la médullo-surrénale droite avec métastases pulmonaires, ganglionnaires et hépatiques.

- Obs. de BANNON et ALLEN (1952) : homme de 47 ans. Phéochromocytome malin de la médullo-surrénale droite avec métastases osseuses.

- Obs. de SYMINGTON et GOODALL (1953) : femme de 34 ans. Phéochromocytome malin avec envahissement vasculaire.

- Obs. de RE MINE et coll. (1953) : homme de 18 ans. Phéochromocytome malin de la médullo-surrénale droite. Métastases osseuses.

- Obs. de BELKIN et coll. (1954) : homme de 63 ans. Phéochromocytome malin de la médullo-surrénale droite avec métastases pulmonaires, hépatiques et ganglionnaires.

- Obs. de ANDREASSEN (1954) : femme de 42 ans. Phéochromocytome malin de la médullo-surrénale droite. Métastases hépatiques.

- Obs. de MINNO et coll. (1954) : femme de 60 ans. Phéochromocytome malin de la médullo-surrénale gauche. Métastases osseuses.

- Obs. de ZAHOR et coll. (1955) : femme de 25 ans. Phéochromocytome malin bilatéral. Métastases diffuses.

- Obs. de DAVIS, PEART et VAN'T HOFF (1955): homme de 46 ans. Phéochromocytome malin de la médullo-surrénale droite. Métastases osseuses, hépatiques ganglionnaires et pleuro-pulmonaires.

- Obs. de BARTELS et de RISIO (1956) : femme de 23 ans. Phéochromocytome malin de la médullo-surrénale gauche. Métastases ganglionnaires.

- Obs. de KIMBERLEY (1956) : homme de 46 ans. Phéochromocytome malin de la médullo-surrénale droite avec métastases hépatiques, pulmonaires, osseuses et ganglionnaires.

- Obs. de TAMURA et LAWRENCE (1956) : Homme de 65 ans. Phéochromocytome malin bilatéral avec envahissement local.

- Obs. de URTEAGA (1956) : Homme de 74 ans
Homme de 59 ans } Phéocyromocytome malin bilatéral avec métastases diffuses.

- Obs. de HODGE, HAGGERTY et HODGE; NELSON et HODGE (1956) : femme de 40 ans. Phéochromocytome malin de la médullo-surrénale gauche.

- Obs. de SCHWINGER (1959) : homme de 47 ans. Phéochromocytome malin de la médullo-surrénale droite. Métastases pulmonaires et gastriques.

- Obs. de HILL et SMITH (1960) : homme de 43 ans. Phéochromocytome malin bilatéral. Métastases hépatiques.

- Obs. de HUME (1960) : homme de 52 ans. Phéochromocytome malin de la médullo-surrénale gauche avec métastase cérébrale.

- Obs. de PALMIERI, IKKOS et LUFT (1961) : homme de 37 ans. Phéochromocytome malin de la médullo-surrénale gauche. Métastases ganglionnaires, hépatiques et pulmonaires. D'autre part : homme de 36 ans. Phéochromocytome malin de la médullo-surrénale gauche avec métastases cérébrales et hépatiques.

Cet historique n'est, certes, pas exhaustif, car, d'une part, tous les cas de phéochromocytomes malins ne sont pas publiés, et, d'autre part, les critères de malignité sont parfois discutables.

Il est curieux de constater que le nombre de phéochromocytomes malins varie selon les auteurs. Pour ne citer que quatre exemples, rappelons qu'en 1942, MAC GAVACK et coll. publiaient ce qui, à leur avis, constituait le 8è cas mondial; qu'en 1953, SYMINGTON et GOODALL en retenaient seulement 7; qu'en 1959, SHERWIN en comptait 23 et qu'en 1961, PALMIERI, IKKOS et LUFT faisant, à propos de deux cas personnels, la revue de la littérature, considéraient comme valables 35 observations sur les 59 publiées depuis l'observation princeps de GRAVIER et BERNHEIM en 1924.

Depuis 1961, si quelques nouveaux cas de phéochromocytomes malins ont pu être publiés, il est bien probable qu'il n'existe pas encore plus d'une quarantaine d'observations indiscutables.

ooooo

III - LES PHEOCHROMOCYTOMES ATYPIQUES

Avant d'envisager ce chapitre, il n'est peut être pas inutile de rappeler très succinctement l'aspect histologique des phéochromocytomes typiques.

L'examen histologique du phéochromocytome classique, c'est-à-dire bénin, montre des cordons de cellules chromaffines hyperplasiés entre lesquels sillonnent de nombreux vaisseaux aux minces parois et aux multiples sinusoïdes souvent distendus. Les phéochromocytomes, saillant hors de la surrénale, présentent souvent une structure vaguement lobulée, d'autres sont d'une seule venue. "La structure des lobules, écrit Pierre MASSON, varie d'un point à l'autre. Par places, elle peut être tout à fait typique, calquée sur celle de la glande normale, avec cellules contigues à des stades secrétoires différents. Ailleurs, sur de larges aires, toutes les cellules sont claires, toutes fortement chromaffines ou toutes nucléolisées. De ce fait, leurs limites deviennent moins distinctes ou cessent d'être visibles, de telle sorte qu'elles semblent fusionnées en un syncitium".

Les cellules, de formes variées, se mêlent en désordre : certaines sont fusiformes, étirées selon la longueur des cordons qu'elles forment, d'autres sont implantées perpendiculairement aux parois des vaisseaux, prenant une forme de raquette, d'autres sont étoilées, sphériques, plus ou moins polygonales, de tailles différentes supportées par un tissu conjonctif au stroma abondant.

Les noyaux des cellules peuvent affecter toute une gamme de formes bizarres : ronds, ovalaires, aplatis ou triangulaires, contenant un ou plusieurs

nucléoles. Le cytoplasme est finement granuleux. Sous l'influence des sels de chrome, une teinte jaune-brun apparaît entre les granulations et dans les noyaux. Des inclusions hyalines sont fréquentes dans le cytoplasme, fortement colorées par l'éosine et non par le chrome.

Entre les cordons de cellules chromaffines, existent des capillaires fragiles, source d'hémorragies qui dissocient les cellules tumorales ou creusent les travées de flaques sanguines. En effet, les phéochromocytomes sont des tumeurs fortement vascularisées et certains vaisseaux sont réduits à une paroi endothéliale, ce qui explique la présence fréquente de petits foyers hémorragiques ou nécrosés. Ce polymorphisme cytologique et les formes nucléaires bizarres se rencontrent aussi bien dans les cas de phéochromocytomes bénins que malins.

ooo

Les phéochromocytomes atypiques, dont nous venons de souligner la rareté, ont des caractères cliniques, histologiques, topographiques (avec les métastases) et biologiques, qui méritent une étude approfondie :

On peut distinguer :

1 - les phéochromocytomes malins,

2 - les tumeurs multicentriques,

3 - les formes histologiquement mixtes.

1 - Les phéochromocytomes malins :

La fréquence des tumeurs malignes de la médullo-surrénale varie selon les auteurs : 2 % pour HERMANN, 3 % pour BARBEAU, 6 % pour HUME, 8 % pour BARTELS, SPATT et GRAYSEL, BJORK et coll, DAHL IVERSEN, 9 % pour MAC KEITH, 10 % pour SCHEININ, 14 % pour KVALE et 11 - 16 % pour SCHERWIN.

Comme l'écrivent NEDELEC et HOREAU, "ces variations reflètent les difficultés de diagnostic de malignité et l'exigence plus ou moins sévère des auteurs dans le choix de leurs critères. Quels sont donc les critères de malignité ?

On a d'abord, porté le diagnostic de phéochromocytome malin sur la présence de monstruosités cellulaires. Plus tard, on a exigé l'envahissement local de la capsule ainsi que l'envahissement des vaisseaux sanguins, caractères considérés comme suffisants par SYMINGTON et GOODALL. Ces deux critères ne constituent que des arguments de probabilité et non de certitude. "Aujourd'hui, la seule preuve de malignité repose sur la présence de métastases ou la réapparition, après intervention, d'une tumeur à distance". (MILLIEZ). Si chaque critère pris isolément est sujet à critique, l'association de ces trois critères permet d'affirmer, de façon certaine, le diagnostic de phéochromocytome malin. Il faudrait aussi trouver des métastases à distance d'une tumeur fonctionnelle (cliniquement avec crises d'hypertension paroxystique, biologiquement avec élimination exagérée de catécholamines, histologiquement avec cellules chromaffines). Tous ces caractères cliniques, biologiques et histologiques sont liés à la valeur fonctionnelle, normalement secrétante de la tumeur. Or, cette secrétion est assez rarement objectivée, 2 fois sur 8 (ORTEGA 1952), 12 fois sur 35 (PALMIERI et coll. 1961), comme cela est habituel dans les tumeurs malignes. Si les formes les plus typiques évoluent sous l'aspect de poussées hypertensives paroxystiques, entourées des habituelles manifestations de la grande crise adrénalinique, des cas de phéochromocytomes malins sans modification des chiffres tensionnels, tout au long, de leur évolution, ont été rapportés (HERMANN, CHAMOVITZ). Il existe même quelques rares observations où une hypotension a été mentionnée (observations de MAC GAVACK et coll. (1942), RAMSAY (1962).

- Répartition des phéochromocytomes malins selon le sexe :

Dans l'article de MAC GAVACK, BENJAMIN, SPEER et KLOTZ, à propos du cas qui constituait, à leur avis, le 8ème mondial, on trouve la ré-

partition suivante : 3 hommes, 3 femmes. Dans 2 cas, le sexe n'est pas précisé.

Parmi les 35 cas retenus, en 1961, par PALMIERI, IKKOS et LUFT :

- 19 cas frappent les hommes,
- 15 cas frappent les femmes,
- 1 cas où l'on ne possède aucune indication du sexe.

On peut donc, à priori, dire qu'il n'y a pas de prédilection de sexe.

- Age des personnes frappées par les phéochromocytomes malins :

Dans les 35 cas, retenus en 1961, l'âge varie entre 13 et 81 ans, avec une moyenne de 42 ans.

- Localisation et volume de la tumeur primitive :

Sur les 8 cas rapportés par MAC GAVACK et collaborateurs, le phéochromocytome était bilatéral dans 5 cas, siégeait à gauche dans 1 cas, et à droite dans 1 cas.

La localisation de la tumeur primitive est surrénale dans 19 cas sur les 35 rapportés par PALMIERI et collaborateurs :

- le phéochromocytome siège à droite 10 fois soit 53 %,
- le phéochromocytome siège à gauche 6 fois, soit 32 %,
- le phéochromocytome est bilatéral, 3 fois, soit 15 %.

Il existe des phéochromocytomes de toutes les dimensions. Les auteurs donnent très peu de renseignements concernant la taille et le poids. Seul SCHEININ rapporte, chez une jeune femme de 20 ans, un phéochromocytome de la surrénale droite pesant 650 grs.

- Les métastases :

La revue de la littérature montre que les métastases siègent, par ordre décroissant, dans les os (côtes, crâne, vertèbres, fémur, sternum), le foie, les ganglions lymphatiques, les poumons, la plèvre, l'intestin parfois

(CHAMOVITZ et FANGER, 1949 , BELKIN, MAC QUEEN et DUFFIN, 1953; ANDREASSEN, 1954; CAHILL, 1954; DAVIS PEART et VAN'T HOFF, 1955; PUGH, 1958; BJORK et coll., 1959). Les métastases encéphaliques n'ont été signalées que 4 fois. Toutes ces métastases ont été des découvertes d'autopsie.

Notons que 10 % seulement des phéochromocytomes ont des métastases; ce pourcentage atteint près de 30 % en ce qui concerne les tumeurs bilatérales. En effet, les phéochromocytomes bilatéraux sont plus souvent malins que bénins (DAVIS et coll. DAHL IVERSEN, ISAACON et coll., GRACE ROTH, BARBEAU).

On ne peut parler de métastases en matière de phéochromocytome, que si l'on retrouve du tissu tumoral dans un endroit où il n'y a pas de tissu chromaffine. "Encore faut-il que la métastase possède les mêmes caractères histologiques que la tumeur initiale, que la réaction chromaffine soit positive et que la quantité de noradrénaline soit élevée". A ce sujet, s'il a été prouvé que des métastases pouvaient contenir des amines pressives et posséder un pouvoir hypertenseur (cas de DAVIS, PEART et VAN'T HOFF) (cas de BRINES et JENNINGS, RICHARDS et HATCH 1951); (BANNON et ALLEN 1952), (KIMBERLEY 1956), (BJORK et coll. 1959), il est connu qu'il peut exister des métastases de phéochromocytomes malins n'ayant aucun effet presseur.

2 - Les tumeurs multicentriques :

S'il est vrai, comme nous l'avons vu, que les métastases constituent en fait, la seule preuve de malignité, les phéochromocytomes avec métastase ne sont pas toujours des phéochromocytomes malins. Si, en effet, la métastase (ou soi-disant telle) est retrouvée dans une région où il existe du tissu ou des cellules chromaffines, il peut s'agir non pas de métastases, mais de tumeurs multicentriques.

Elles siègent, soit dans les deux surrénales, soit également dans les autres paraganglions : c'est le cas de plusieurs observations (CAHILL; CHAMO-

WITZ et FANGER; CROSS et PACE; ORTEGA, LEWIS et GES CHICHTER) dont la nature maligne est loin d'être certaine.

D'autres cas sont indiscutablement des néoformations malignes, mais leur nature exacte est parfois discutable.

La fréquence des formes multicentriques est évaluée à 10 % environ.

Les tumeurs atteignant simultanément ou successivement les deux surrénales sont les plus fréquentes (46 rapports à date correspondant à une incidence de 7,5 % sur les 626 cas compilés par BARBEAU en 1957).

Il est à noter la fréquence des tumeurs multiples chez l'enfant : dans près de la moitié des 15 observations qu'il collige, GIRAUD trouve que l'enfant était porteur de 2 ou plusieurs phéochromocytomes; THIEFFRY, en 1955, rapporte 9 cas sur 50 de phéochromocytomes bilatéraux. Soulignons ici l'intéressante communication de KELSALL et ROSS concernant deux soeurs âgées respectivement de 18 et 14 ans, atteintes d'un phéochromocytome bilatéral. Ces auteurs rappellent que, dans les quatre observations antérieures de phéochromocytome familial (observations de HYMAN et MENCHER (1943), CALKINS et HOWARD (1947), LOHMAN (1950), ROTH et coll. (1953), 3 fois sur 4 les tumeurs étaient bilatérales, alors que dans la quatrième, une seule des surrénales avait été explorée.

3 - Les formes histologiquement mixtes :

S'il est assez fréquent de rencontrer des plages sympathoblastiques dans les ganglio-neuromes (CUSHING et WOLBACH, 1927; LEWIS et GESCHICHTER, 1934), qui représentent la forme adulte, vieillie de certaine sympathomes, il est beaucoup plus exceptionnel de trouver dans un sympathome embryonnaire une différenciation cellulaire progressive vers un phéochromocytome. WAHL (1914), a relaté le cas d'un enfant âgé de 2 ans 1/2 atteint d'un sympathome surrénal métastatique. La tumeur primitive contenait des foyers de cellules chromaffines et des zones de ganglioneurome mature. WAHL et

ROBINSON décrivent un cas de sympathome médiastinal métastatique (1943) chez un enfant de 4 ans : la tumeur primitive présentait :

- plages de ganglioneurome avec grandes cellules dans un stroma fibrillaire,
- plages sympathoblastiques,
- amas de cellules (dont on trouve toutes les transitions avec les cellules indifférenciées) contenant des granulations argyrophiles et chromaffines

Dans les 2 cas, les métastases étaient sympathogoniques.

Inversement des phéochromocytomes secrétants, peuvent dans des cas très rares, contenir des éléments sympathoblastiques : observation de FERNANDO et collaborateurs.

L'association d'une composante ganglioneuromateuse a, elle aussi, été signalée mais plus rarement encore par ROSENTHAL et WILLIS (1936), et par SHEPHARD et SUTTON (1958).

Il faut en outre, rapporter le cas de WAHL et CRAIG (1938), où trois tumeurs distinctes chez le même malade, revêtaient chacune un stade différent du développement : sympathoblastome, ganglioneurome et phéochromocytome.

ooo

Les formes malignes de phéochromocytomes dont la malignité se manifeste par la présence de métastases, ne représente pas plus de 10 % des cas. Elles frappent aussi bien les hommes que les femmes de n'importe quel âge.

Les phéochromocytomes bilatéraux, dont la fréquence est plus grande chez les enfants, présentent des métastases dans près de 30 % des cas.

Les métastases ne sont pas toujours fonctionnelles, pas plus que la tumeur primitive.

Enfin, il est assez exceptionnel qu'un phéochromocytome contienne des éléments sympathoblastiques associés.

oOo

CHAPITRE II

Observation recueillie dans le Service du Professeur Agrégé AL-BAHARY au Centre Hospitalier de Saint-Denis.

V... Catherine, cuisinière, est âgée de 55 ans lorsqu'elle est hospitalisée, pour la première fois le 9 juin 1960. Elle se plaint d'insomnie depuis 4 ans et, depuis 2 mois, d'épisodes douloureux, débutant par un point de côté gauche, qui gagne l'épigastre et qui se complètent habituellement de céphalées constrictives temporo-occipitales.

Elle est aussi affectée depuis environ 2 ans, de bouffées de chaleur, de malaises d'allure hypoglycémique que calme l'ingestion de sucre. Enfin, elle se plaint aussi de gastralgies.

L'examen clinique ne décèle qu'un gros rein gauche qui se révèle, en réalité après opacification, surtout ptosé et basculé en dehors. La tension artérielle est à 12-8. Il existe de l'albuminurie (1/2 g/l). V.S. : 30 - 80, 3.800.000 hématies, valeur globulaire : 0,95, 7.200 leucocytes dont 64 % de polynucléaires. Par ailleurs, l'examen cyto-bactériologique des urines ne montrait que quelques leucocytes et cellules sans germes. Le F.O. est strictement normal, ainsi que l'examen O.R.L. L'exploration radiologique de l'estomac montre une zone sus-angulaire suspecte. Mais la malade demande à retourner chez elle sans plus attendre.

En novembre 1960, continuant de souffrir de vagues sensations anormales du creux épigastrique, la malade suit un traitement médical. La malade consulte, à nouveau en Février 1961, devant la persistance de douleurs épigastriques. Une nouvelle série de clichés gastriques ne montre rien de précis.

En 1962, elle se plaint de polyalgies moins précises. Elle a maigri. La tension artérielle est à 11-8. La fosse lombaire gauche est comblée. Une laparotomie exploratrice (Dr. de GROOTE), met en évidence une tumeur rétro-péritonéale et des métastases hépatiques. Un traitement d'ENDOXAN est administré du 15 février au 5 mars 1963, date à laquelle on cesse le médicament à cause d'une leucopénie. Un mois plus tard, la malade décide de rentrer chez elle. Le 8 mai 1963, elle est à nouveau hospitalisée sur les conseils de son Médecin. La malade est très amaigrie (55 kg), très asthénique; elle a un teint cireux, se plaint de polyalgies diffuses surtout au niveau de la charnière dorso-lombaire. L'examen clinique met en évidence une importante voussure de tout l'hypocondre droit débordant jusque dans l'hypocondre gauche. La palpation perçoit un gros foie dur, irrégulier, descendant dans la fosse iliaque droite et atteignant l'hypocondre gauche. Sa hauteur sur la ligne mamelonnaire est de 26 cms. Les 2 fosses lombaires sont tendues, impossible à déprimer. Le reste de l'examen clinique est rigoureusement normal. La tension artérielle est à 12-6, 5. Hématies : 3.200.000 avec anisocytose et poïkilocytose, valeur globulaire : 1. Plaquettes : 230.000, Leucocytes : 6.200 - polynucléaires neutrophiles : 70. Eosinophiles : 1, Monocytes : 8, Lymphocytes : 21. V.S.: 72 113. Urée sanguine 0,40 g. Culot urinaire : nombreux leucocytes et quelques hématies, nombreux germes . Protides totaux : 56 g/l (Sérine : 29 g/l - globulines : 27 g/l). Radio pulmonaire normale. Radios du bassin et de la colonne vertébrale normales.

Le décès survient un peu plus tard.

ooooo

- Autopsie pratiquée par le Docteur J. ROUJEAU

a) - EXAMEN MACROSCOPIQUE :

On note surtout une importante tumeur supra-rénale gauche qui mesure 10 cms en hauteur, 15 cms en largeur et 7 cms en épaisseur et paraît faite de nodules juxtaposés souvent nécrosés ou hémorragiques; la surrénale

droite apparaît normale; le foie pesant 7.700 g. est déformé au niveau de sa surface, et ceci pour tous les lobes, par de volumineuses métastases nodulaires. A droite, les foyers métastatiques sont constitués par des nodules bien individualisés, séparés les uns des autres et souvent ombiliqués en superficie.

A gauche, au contraire, il n'existe que quelques nodules visibles extérieurement et l'impression est plus celle d'une infiltration tumorale massive, que celle de nodules confluents.

Le reste du bloc hépato-gastro-duodéno-pancréatique ne présente rien de particulier à considérer, excepté la présence de ganglions volumineux au niveau des chaînes coronaire, stomachique et gastro-épiploïque, le long des deux courbures de l'estomac.

b) - EXAMEN MICROSCOPIQUE

L'étude histologique a porté sur de nombreux prélèvements effectués sur la tumeur elle-même et les différents viscères. Chaque fragment a fait l'objet de multiples colorations après fixation au formol et après postchromisation : hématéine-éosine, Fontana, hématoxyline ferrique de HEIDENHAIM, Giemsa lent, Schmorl.

1 - La tumeur surrénalienne gauche possède diverses structures, mais son architecture générale est représentée par des plages ou des nodules tumoraux, de taille très variable et par un stroma assez abondant.

La prolifération cellulaire comporte des éléments de grande taille, à limites imprécises, réalisant un aspect pseudo-syncitial, de forme irrégulière, vaguement triangulaire ou allongée et large. Le cytoplasme apparaît éosinophile, homogène ou finement granuleux. Le noyau, hyperchromatique, parfois vacuolaire, est souvent arrondi ou énorme, bourgeonnant avec un réseau chromatinien irrégulier et un nucléole volumineux. De nombreuses cellules sont plurinucléées et on note d'abondantes mitoses toujours anormales. Les colorations spéciales ne permettent pas d'objectiver de granulations ni argentaffines, ni chromaffines. A côté de cet aspect de phéochromocytome, existent

des cellules très allongées, à noyau arrondi ou fusiforme plus ou moins volumineux, évoquant des phéochromoblastes. Mais surtout sont observées, tantôt en amas séparés, tantôt melées aux autres, des cellules beaucoup plus petites, rondes, sans limite nette, à cytoplasme éosinophile et à noyau foncé, de petite taille. Ces éléments sont, semble-t-il, des sympathoblastes.

Le groupement de toutes ces cellules est intéressant à étudier. Ce sont, le plus souvent des cordons étroits limités par une fine basale réticulinique constituant en même temps la paroi de capillaires continus, dilatés et gorgés de sang. Cet aspect réalise donc une structure endocrinoïde typique.

Le stroma comporte de nombreux capillaires. Mais il existe, en outre, des travées de tissu conjonctif, épais, paucicellulaire, très peu vascularisé qui lobulent la tumeur en de vastes plages.

Nous n'avons pas trouvé d'images d'envahissement vasculaire malgré une recherche soigneuse.

2 - La surrénale droite :

Au niveau de la médullaire, on note la présence de plusieurs volumineuses formations nodulaires empiétant sur la corticale et présentant des images variables. Ce sont des amas purement phéochromocytaires faits de grandes cellules à noyau très volumineux, irrégulier comme ceux de la tumeur surrénalienne gauche. A côté de ces zones phéochromocytaires, d'autres nodules sont constitués de cellules sympathoblastiques. La structure de ces nodules tumoraux réalise partout le même aspect cordonal, possédant une architecture endocrinoïde.

3 - Le foie :

Le parenchyme hépatique est presque complètement détruit par des métastases nodulaires qui refoulent à leur périphérie quelques travées de REMAK atrophiques. L'aspect de ces formations néoplasiques est identique à celui de la tumeur primitive. Elles sont, en effet, constituées par une prolifération de type tantôt purement phéochromocytaire, tantôt sympathoblastique avec des zones mixtes et un stroma endocrinoïde.

4 - La rate

On note la présence, dans certains sinusoïdes, de volumineuses cellules éosinophiles, le plus souvent isolées, à noyau irrégulier, vésiculeux, représentant des phéochromocytes et des petits amas d'éléments à noyau arrondi qui peuvent être interprétés comme des sympathoblastes.

En conclusion de cette étude anatomique, on peut donc affirmer que l'on est en présence d'un phéochromocytome bilatéral bien que prédominant d'un côté , à structure histologique mixte et à évolution indiscutablement maligne.

oOo

CHAPITRE III

A - PROBLEMES CONCERNANT LA MALIGNITE DES PHEOCHROMOCYTOMES

Notre propos n'est pas de discuter, ici, les phéochromocytomes. Ces tumeurs existent, témoins les nombreux cas rapportés jusqu'à présent.

Par contre, ce qu'il convient de discuter, ce sont les critères de malignité des phéochromocytomes.

Les phéochromocytomes malins constituent une éventualité assez rare. Des auteurs, comme Pierre MASSON, dans son livre sur "Les Tumeurs Malignes" (1956), en arrivent même à nier leur existence en pathologie humaine. "La distinction entre paragangliomes surrénaliens bénins (adénomes chromaffines) et malins (épithélioma chromaffines) écrit-il, est justifiée en pathologie comparée. PEYRON a décrit, en effet, des tumeurs de ces deux types chez le cheval et le mouton. En pathologie humaine, elle ne l'est pas - ou pas encore". Néanmoins, on trouve, dans la littérature, des cas de phéochromocytomes qui s'accompagnent de métastases et qui sont indiscutablement malins.

L'observation que nous rapportons, est une tumeur maligne de la médullo-surrénale, puisque des métastases ont été trouvées dans le parenchyme hépatique. Entre-t-elle véritablement dans le cadre des phéochromocytomes ?

A cette question, nous pouvons avancer, comme argument, que la structure morphologique endocrinoïde typique (cordons cellulaires séparés par des capillaires; cellules de formes variées, plus ou moins polygonales, souvent monstrueuses) associées au syndrome clinique initial, fait entrer cette tumeur

dans la catégorie des phéochromocytomes. Comme argument contraire, le fait que les colorations spécifiques (hématéine-éosine, Fontana, Hématoxyline ferrique, Giemsa, Schmorl, Henlé) n'ont pas objectivé de granulations ni argentaffines, ni chromaffines.

A ce sujet, il est bon de rappeler que le caractère secrétoire des formes malignes, est diversement apprécié. Il était particulièrement affirmé, autrefois, qu'une tumeur maligne de la médullo-surrénale était incapable de donner une hypertension (EISENBERG et WALLERSTEIN, 1932, EDWARD, 1937, MAC GAVACK et coll. (1942), WASHINGTON, CALLAHAN et EDWARDS (1946) RIESHEDE). Plus tard, les opinions ont changé et la tumeur primitive a été trouvée hormonalement fonctionnelle, par divers auteurs (CHAMOWITZ et FANGER, ANDREASSEN, PRIESTLEY, KVALE et ROTH (1954), DAVIS et coll. (1955).

Actuellement, la question n'est pas encore totalement tranchée puisque SCHWINGER par exemple en 1959, affirme qu'il ne peut exister de sécrétion puisque les phéochromocytomes malins sont constitués de cellules jeunes, indifférenciées, immatures, par conséquent, incapables de secréter de l'adrénaline ou des substances "adrénalin-like". Sur un autre plan qui rendrait alors toute discussion impossible, d'autres auteurs (SCHERWIN, RUSSEL par exemple), exigent une réaction de Henlé positive (donc une secrétion) pour faire le diagnostic de phéochromocytome.

L'observation que nous rapportons, vient au moins partiellement, confirmer l'opinion de SCHWINGER puisque s'il existait, au début de l'évolution un syndrome typique d'hypertension paroxystique (céphalées constrictives temporo-occipitales, bouffées de chaleur) venant traduire le caractère sécrétant de la tumeur, ce syndrome avait disparu lorsque les métastases sont devenues patentes.

Nous admettons donc, sur des critères purement morphologiques, la nature médullo-surrénalienne de la prolifération tumorale de notre malade, critères auxquels s'ajoutent des aspects sympathoblastiques sur lesquels nous reviendrons par ailleurs.

Cliniquement, rien ne permet de distinguer les phéochromocytomes malins des phéochromocytomes bénins : tous deux se manifestent sous forme d'une hypertension paroxystique ou d'une hypertension permanente, d'apparence banale; ailleurs, aucune modification de la tension artérielle n'est signalée (KING, 1931; EISENBERG et WALLERSTEIN, 1932;, MANDEVILLE et SAHYOUN 1949; BATOLO et d'AQUINO (1957), URTEGEA (1956). A noter que dans tous les cas rapportés de phéochromocytomes malins avec tension artérielle normale, il s'agissait de phéochromocytomes malins bilatéraux. Dans notre observation, la tension artérielle n'a jamais dépassé 12 - 8. Il existe même des cas rares où une hypotension a été signalée (MAC GAVACK et coll. 1942).

Il apparaît donc que sur le plan clinique, aucun tableau précis ne peut être considéré comme évocateur d'un phéochromocytome malin et la "bilatéralité de telles tumeurs, écrivent MILLIEZ et HOREAU, qui a pu être mise en avant par certains auteurs, est trop souvent absente pour constituer un argument valable". S'il est vrai que les phéochromocytomes bilatéraux seraient plus souvent malins que bénins (DAVIS et coll., DAHL, IVERSEN, ISAACON et coll. GRACE ROTH, BARBEAU), les cas de phéochromocytomes bénins bilatéraux ne sont pas exceptionnels. Sur les 35 cas de phéochromocytomes certainement malins retrouvés dans la littérature mondiale, les statistiques de PALMIERI (1961) ne font état que de 3 cas de tumeurs bilatérales, ce qui représente environ 10 % (SCHEININ).

La discussion rejoint alors ici celle des tumeurs des organes "pairs". On sait en effet, que bien des tumeurs viscérales ont un début pluricentrique et il est assez facile de transposer ce caractère aux organes "pairs" comme les seins, les ovaires, etc... qui sont souvent atteints soit simultanément, soit successivement. Dans la genèse de telles tumeurs bilatérales joue sans doute un facteur commun, lequel peut souvent être de nature hormonale.

Nous avons déjà signalé que l'enfant était souvent porteur de deux ou plusieurs phéochromocytomes. D'autre part, nous avons également signalé 5 observations de phéochromocytome familial. Le fait d'être fréquent chez l'en-

fant et d'être parfois familial, peut conduire à se demander s'il n'existe pas un facteur génétique à l'origine des phéochromocytomes. Nous nous garderons bien de répondre et actuellement nous ne pouvons mieux faire que de soulever seulement cette hypothèse. L'avenir confirmera ou infirmera cette éventualité.

Sur quels critères peut on, alors, affirmer la malignité d'un phéochromocytome ? Actuellement, les critères de malignité sont au nombre de 3 :

1 - la présence de nombreuses monstruosités cellulaires,

2 - l'envahissement local et veineux,

3 - l'existence de métastases.

Chacun de ces 3 critères mérite d'être discuté :

1 - La présence de nombreuses monstruosités cellulaires ne constitue pas, à elle seule, un élément suffisant de malignité. Il semble, en effet, de plus en plus admis que la structure histologique avec une anarchie cellulaire même considérable, soit insuffisante pour affirmer un diagnostic de phéochromocytome malin, car "le polymorphisme cellulaire, les atypies et l'hyperchromie cellulaires, écrivent MILLIEZ et NEDELEC, se voient aussi dans les cas bénins". Donc, l'examen histologique ne fournit pas un critère indiscutable et ne permet pas à lui seul de porter avec certitude le diagnostic de malignité du moins sur la structure même de la tumeur et des cellules qui la constituent.

2 - L'envahissement local et veineux est un bon critère en faveur de la malignité et ce caractère était considéré comme suffisant par SYMINGTON et GOODALL. Actuellement, l'envahissement local ne suffit pas et ne peut être considéré comme un signe de malignité (SHERWIN) : "Il est souvent difficile, écrivent MILLIEZ et NEDELEC, de savoir s'il s'agit d'un envahissement provoqué par des cellules malignes ou simplement d'une compression des cellules médullaires par la tumeur". Quand à l'envahissement veineux, lorsqu'il se limite aux veines surrénales, il ne peut être considéré comme une preuve irréfutable de malignité puisque des phéochromocytomes bénins avec présence de cellules tumorales dans la lumière veineuse ont été décrits (SYMINGTON et GOODALL).

3 - En fait, la seule preuve de malignité est la présence de métastases en un endroit démuni de tissu chromaffine, possédant les mêmes caractères histologiques que la tumeur primitive. La structure des métastases peut être tellement superposable à celle de la tumeur primitive que l'on a longtemps exigé que la réaction chromaffine soit positive et que la quantité d'adrénaline soit élevée au niveau des métastases. Aujourd'hui, ces deux caractères manquent parfois, car il peut exister des métastases inactives. Par ailleurs, il faut bien dire qu'exiger ce test d'activité conduit à s'inscrire en faux contre toutes les lois de la cancérologie. Si les métastases peuvent, en effet, reproduire trait pour trait la lésion originelle, elles peuvent, à l'opposé, être différenciées dans un sens opposé, voire totalement indifférenciées et, soit posséder une sécrétion déviée, soit ne pas être secrétantes.

Un autre point plus particulier de notre observation mérite discussion:

Il est habituel, en effet, de voir le contingent le moins différencié d'une tumeur polymorphe, former le substratum de la métastase et ce caractère commun à toute la cancérologie, est également celui des rares cas publiés de phéochromocytomes mixtes : les métastases y sont toutes à type de sympathoblastome. Dans notre observation, au contraire, elles revêtent un aspect souvent typique de phéochromocytome. Il semblerait donc que ces métastases hépatiques aient subi localement une maturation "physiologique" à partir d'éléments jeunes, sympathoblastiques.

Le diagnostic de malignité est donc difficile à porter sur les seules anomalies cellulaires dont la valeur est douteuse; l'envahissement des organes de voisinage, en particulier de la veine cave inférieure, et surtout l'existence de métastases, sont, par contre, des plus évocateurs.

Au total, la malignité d'un phéochromocytome nécessite l'association des trois critères :

- l'existence de nombreuses monstruosités cellulaires,
- l'envahissement local et veineux,

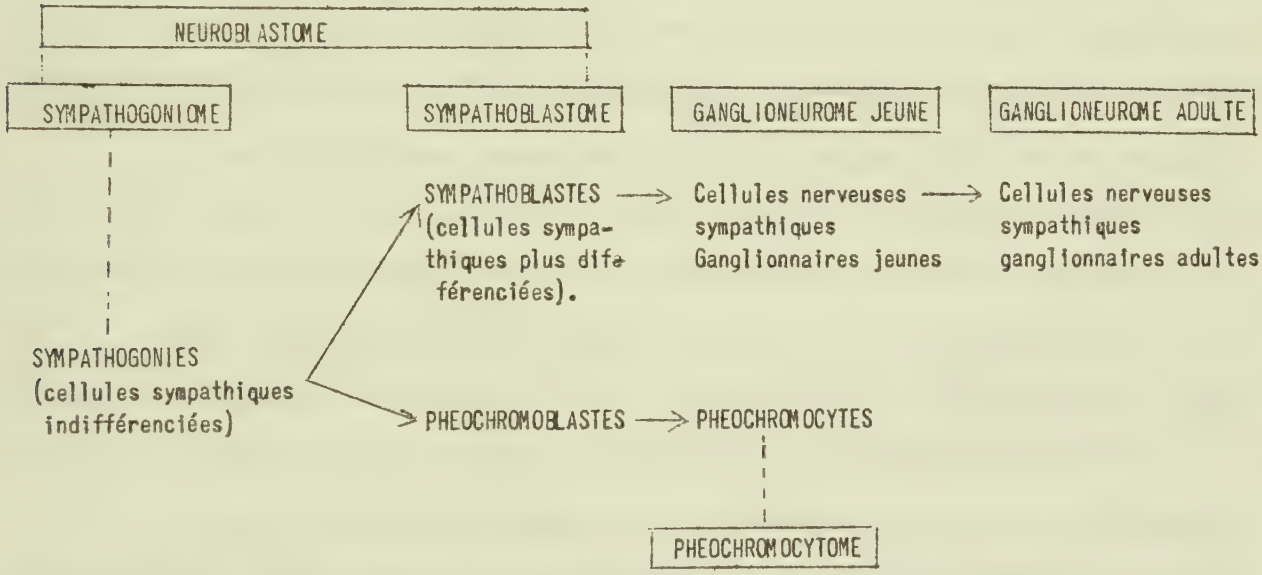
. . .

- des métastases à réaction chromaffine dans un endroit ne comportant pas normalement de tissu chromaffine.

Comme l'écrivent MILLIEZ et NEDELEC, "la dissociation de ces éléments enlève toute certitude de malignité et ne permet qu'un diagnostic de probabilité" (à l'exclusion du 3è qui, à lui seul, permet de porter un diagnostic certain).

B - STRUCTURE HISTOLOGIQUE POLYMORPHE :

A propos de phéochromocytomes à structure histologique mixte, il n'est peut être pas inutile de rappeler, par un schéma, l'origine des phéochromocytes :



Les cellules constituant la partie centrale de la glande surrénale sont de deux sortes :

- d'une part, les cellules endocriniennes disposées en palissade autour des capillaires et dont les granulations se colorent en brun-jaune avec le bichromate de potassium (granulations de GRYNFELTT chromaffines) : ce sont les cellules chromaffines ou phéochromocytes.

- d'autre part, un petit nombre de cellules sympathiques, isolées ou groupées en ganglions de petite taille.

D'après le schéma ci-dessus, on voit que les cellules endocriniennes (phéochromocytes) ont la même origine embryologique que les cellules nerveuses sympathiques : la sympathogonie. Les cellules de ce type envahissent le reste du cortex surrénalien pendant la 8ème semaine de la vie intra-utérine, et, par la suite, s'assemblent au centre de la glande.

Les sympathogonies sont, d'après MASSON, "des éléments de petite taille, à noyau sphérique, compact et très colorable, entourés d'une mince auréole cytoplasmique (comparable aux lymphocytes). Elles se séparent des ganglions rachidiens sous forme de cordons cellulaires et gagnent les côtés de l'aorte. Là, elles se multiplient, se réunissent en 2 cordons longitudinaux et symétriques, de part et d'autre de l'aorte, ébauche de la chaîne sympathique.

C'est à ce stade que se fait la différenciation. Dans leurs développements subséquents, les sympathoblastes unipolaires donneront les neurones multipolaires sympathiques (cellules sympathiques nerveuses ganglionnaires).

Les phéochromoblastes, pour leur part, ne développent pas de processus fibrillaires. Par contre, ils se chargent alors d'adrénaline qui réduit les sels de chrome pour former de fins granules cytoplasmiques bruns".

Ainsi, les sympathogonies se différencient au cours de l'évolution embryonnaire, soit en cellules sympathiques nerveuses ganglionnaires, soit en phéochromocytes (cellules chromaffines).

Ces deux types de cellules, à n'importe quel stade de leur développement, peuvent donner naissance à des tumeurs néoplasiques :

- soit tumeurs composées d'un type cellulaire unique arrêtée à un stade quelconque, en se reportant au schéma, on voit que l'on peut distinguer :

1 - des tumeurs "jeunes" composées de sympathogonies (sympathogiomes) ou de sympathoblastes (sympathoblastomes)

2 - des tumeurs "adultes" composées de cellules nerveuses sympathiques ganglionnaires (ganglioneuromes) ou composées de cellules chromaffines (phéochromocytomes).

- soit tumeurs composées d'un mélange de cellules arrêtées à divers degrés de différenciation.

De telles néoformations à structure histologique mixte ont été observées à la fois dans la médullo-surrénale et dans d'autres localisations contenant du tissu nerveux sympathique. Celles-ci ont été rapportées par HERHEIMER, DUN, CUSHING et BURT, BLACKLOCK et WAHL et CRAIG. La plupart de ces auteurs rapportent des tumeurs montrant un mélange de cellules primitives (sympathogonies, sympathoblastes) et de cellules nerveuses ganglionnaires jeunes (ganglioneuromes jeunes). Cette association en une seule tumeur (ganglioneurome) des formes "mixtes" est relativement fréquente.

Par contre, l'association de cellules chromaffines adultes (phéochromocytes) et de cellules primitives (sympathoblastes) en une seule tumeur est un fait beaucoup plus rare. Un des seuls cas rapportés est celui de FERNANDO, COORAY et THANABALASUNDRAM (1961). A cette occasion, les auteurs nous rappellent la notion suivante : bien que les cellules primitives dans les tumeurs, en l'occurence les sympathogonies, puissent déployer une potentialité à se différencier aussi bien en cellules sympathiques nerveuses ganglionnaires qu'en cellules chromaffines, dans la grande majorité des cas, la différenciation se fait uniquement dans le sens des cellules sympathiques nerveuses ganglionnaires. D'où le fait de ne trouver les éléments phéochromocytaires qu'à l'état pur, non mélangés à des types cellulaires plus primitifs.

Deux autres cas rapportés de tumeur à structure histologique mixte (composée de sympathoblastes et de phéochromocytes), ont été observés dans des localisations autres que la médullo-surrénale par LEWIS et GESCHICKTER (1934), et WAHL et ROBINSON (1943).

Ainsi, il est curieux de constater la fréquence des formes "mixtes" dans les ganglioneuromes et la rareté dans les phéochromocytomes. Cette différence peut être, toutefois expliquée par le caractère "adulte" des cellules du phéochromocytome qui est, rappelons-le, le plus souvent, une tumeur bénigne. C'est pourquoi le fait de trouver dans une tumeur les éléments originels et leurs descendants jusqu'aux phéochromocytes, présente un très grand intérêt.

C - LES FORMES ASSOCIEES DES PHEOCHROMOCYTOMES

Nombreuses sont les associations rapportées de phéochromocytomes avec d'autres pathologies neurologiques ou endocriniennes. La revue de la littérature montre que l'association la plus fréquente est celle de phéochromocytome et neurofibromatose multiple. GUSHEIN relève 18 cas en 1953 depuis le premier cas mentionné par SUZUCKI en 1910. Jusqu'en 1957, BARBEAU signale que 5 cas de plus ont été rapportés. Une telle association ne peut donc pas être une simple coïncidence.

Une autre association, retrouvée assez souvent, est celle avec le diabète. En 1950, 18 cas sont mentionnés par LOHMAN.

D'autres troubles endocriniens et neurologiques ont été rencontrés avec le phéochromocytome :

- maladie d'Addison dans la description de MAC GAVACK et coll.
- altérations fonctionnelles du cortex surrénalien dans l'observation d'ORTEGA,
- adénome colloïde de la glande thyroïde (HEDINGER)
- adénocarcinome papillaire de la thyroïde sans métastase (EISENBERG et WALLERSTEIN),
- adénome du pancréas dans la même observation,
- signes d'hyperthyroïdie (RABIN, 1929) et d'hypertrichose (RABIN 1929 et KREMER 1936).
- carcinome bronchique (MANDEVILLE et SAHYOUM)

- Schwannome malin du médiastin (TAMURA et LAURENCE 1956)
- tumeur hypophysaire (IVERSEN 1952) causant une acromégalie,
- maladie de VON HIPPEL-LINDAU (hémangioblastose multiple)

3 cas rapportés par GLUSHEIN.

Signalons, l'association d'une polyglobulie à un phéochromocytome malin : cas rapporté pour la première fois en 1963 par HOREAU et NEDELEC. "Quoi qu'il en soit, écrit BARBEAU, il existe assez de cas de troubles endocriniens multiples associés aux tumeurs chromaffines, pour qu'il soit justifié de toujours chercher le phéochromocytome chez un individu hypertendu, souffrant de diabète, d'hyperthyroïdie ou d'anomalies génitales, car le phéochromocytome ressemble un peu à tout et inversement tout lui ressemble un peu".

oOo

PRONOSTIC

Il importe de souligner le caractère imprévisible de l'évolution spontanée et du pronostic des phéochromocytomes. En ce qui concerne les phéochromocytomes malins, la durée moyenne de la maladie est d'environ 4 ans. On trouve, certes, des cas où la maladie a duré 10, 12, 20, 22, 29 et même 32 ans dans l'observation de FORSELL et MALM; mais dans ce dernier cas, il s'agissait d'un paragangliome malin de l'organe de Zuckerkandl et, dans les autres cas de longue durée de la maladie, la tumeur était unilatérale.

Une localisation tumorale bilatérale influence-t-elle le pronostic ? Faute de données suffisantes sur ce point, il semble, a priori, difficile de pouvoir répondre à cette question. Sur les 3 cas de phéochromocytomes malins bilatéraux retenus par PALMIERI et coll., la durée de la maladie n'est mentionnée qu'une seule fois : elle est de 10 ans. Ce que l'on peut dire, toutefois, c'est que les formes malignes ne sont pas obligatoirement des formes galopantes. Des lésions métastatiques ont été retrouvées, dans certains cas, assez tardivement : 7 ans 1/2 après l'ablation de la tumeur primitive dans le cas rapporté par CONSOLE, DUNBAR et RAY (1950).

Entre l'ablation de la tumeur primitive et la réapparition des signes de la maladie, il s'écoule généralement moins d'un an. Il est bon de rappeler en cette occasion, le cas d'un malade qui est resté vivant, plus de deux ans, du moins, sans nouvel accès d'hypertension après l'ablation d'un phéochromocytome malin et d'une métastase osstale (SCHEININ).

D'une manière générale, une fois le diagnostic établi, le pronostic des patients atteints de phéochromocytomes malins est très sombre.

TRAITEMENT

Le seul traitement du phéochromocytome, qu'il soit bénin ou malin, est le traitement chirurgical, le traitement médical étant seulement pré-opératoire (adrénolytiques à petites doses) et post-opératoire (adrénergiques associés aux extraits cortico-surrénaux).

Si le caractère malin de la tumeur primitive, même avec les données de l'examen anatomo-pathologique, n'avait pas pu faire sa preuve (en l'absance de métastases décelables) lors de l'intervention une reprise de la symptomatologie post-opératoire signifie qu'il s'agit ou :

- d'une récidive locale,
- d'un 2è phéochromocytome
- de métastases fonctionnelles.

Nous avons déjà signalé que les métastases peuvent avoir une secrétion déviée ou ne pas être secrétantes. Par conséquent, si l'on avait un doute, au départ, on conçoit les difficultés qui se posent alors pour suivre l'évolution. C'est, de parti pris, qu'il faudra s'écharner à découvrir les métastases. Comme l'écrit BENAYOUM (thèse de Bordeaux : les paragangliomes malins) : "le phéochromocytome malin est soumis aux lois thérapeutiques des cancers. Les difficultés de localisation des métastases, d'extirpation, de traitement médical, la radio-résistance rapidement acquise rendent le pronostic sombre".

oOo

CONCLUSION

Les phéochromocytomes malins sont des tumeurs rares chez l'homme, leur pourcentage variant selon les auteurs, de 2 % à 16 %. Les deux sexes sont frappés indifféremment entre 13 et 81 ans. Aucun tableau clinique n'est évocateur de malignité. Sur le plan histologique, une structure cellulaire anarchique, même considérable, un envahissement local et veineux sont des critères insuffisants. Seule, l'existence de métastases, fonctionnelles ou non, en un endroit démuni de tissu chromaffine, permet de porter un diagnostic certain de phéochromocytome malin.

Les phéochromocytomes bilatéraux, dont la fréquence est évaluée à 10 % environ, se rencontreraient plus fréquemment chez l'enfant et seraient plus souvent malins que bénins (métastases retrouvées dans 30 % au lieu de 10 % dans les phéochromocytomes unilatéraux). Des cas bilatéraux familiaux permettent d'évoquer un facteur génétique à l'origine des phéochromocytomes.

Les phéochromocytomes à structure histologique mixte dans lesquels se trouvent associés des cellules chromaffines adultes (phéochromocytes) et leurs éléments originels (sympathogonies) sont assez exceptionnels. Dans les ganglioneuromes, au contraire, il est relativement fréquent de constater des formes mixtes. Cette différence peut être expliquée par le caractère "adulte" le plus souvent bénin du phéochromocytome.

L'observation que nous rapportons, représente la réunion, en une seule tumeur, de la majorité des formes atypiques de phéochromocytomes.

En dehors de son caractère exceptionnel, elle présente, selon nous, l'intérêt majeur d'une disparition progressive (sur le plan clinique) de sa secrétion - disparition en rapport avec sa malignité.

oOo

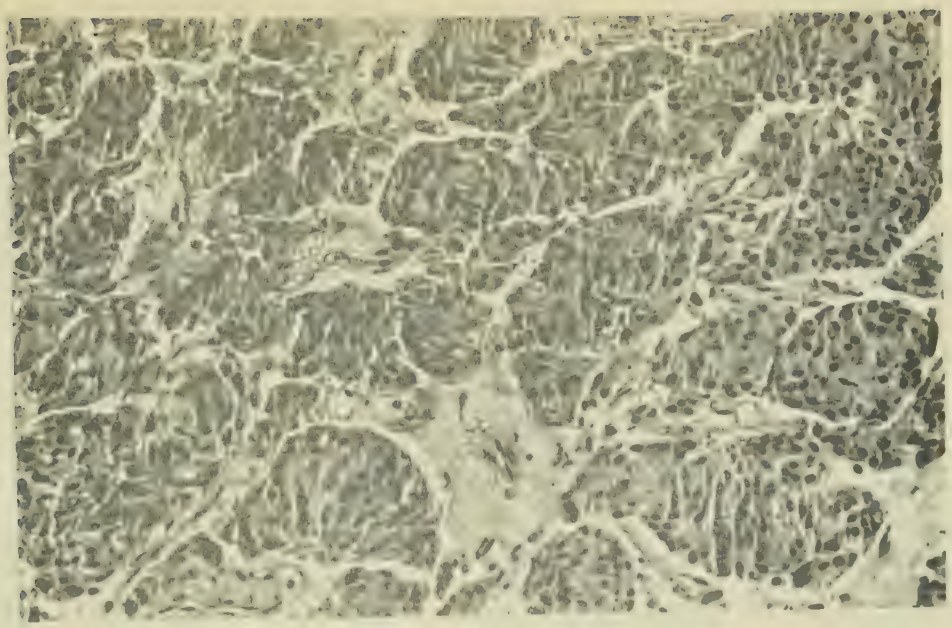


Fig. 1 - Aspect endocrinoïde de la tumeur surrénale gauche

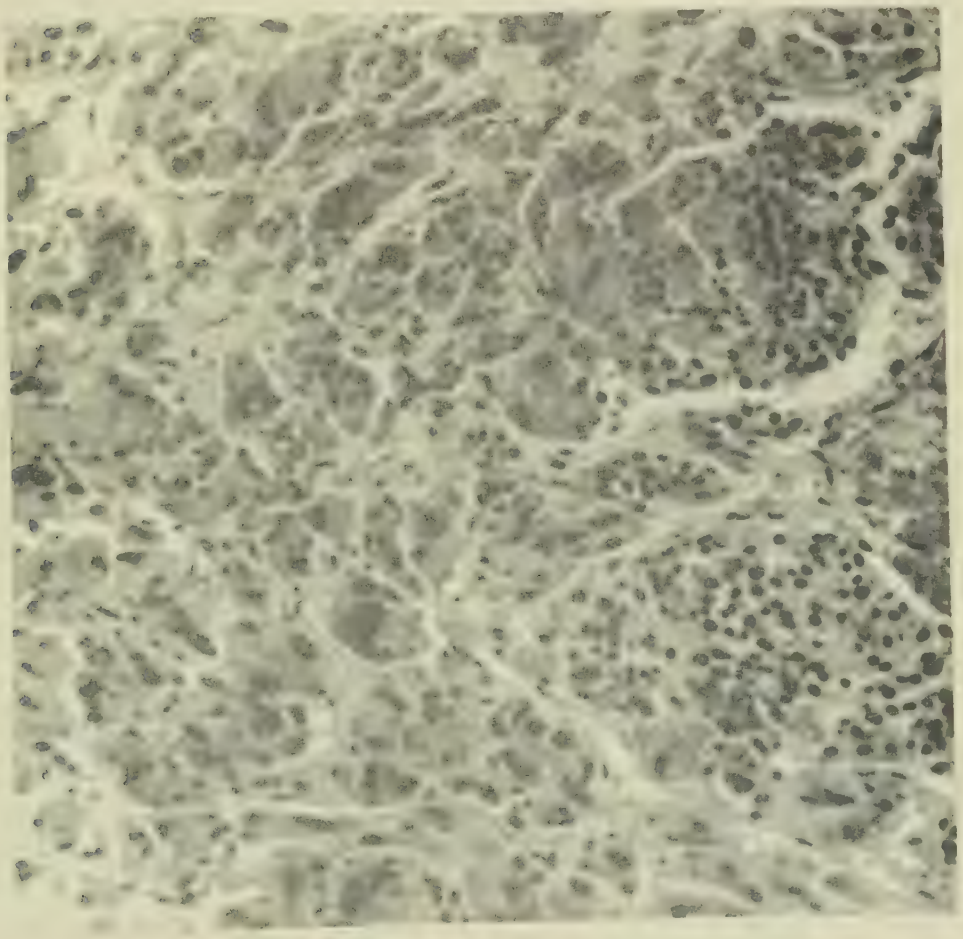


Fig. 2 - Aspect mixte (Phéochromocytome et sympathoblastome)

Vu le Président de Thèse

Pr. A. LEMAIRE

Vu le Doyen de la Faculté

Pr. G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

BARBEAU (A.)

Le phéochromocytome, une revue générale du sujet
Union Médico-Canada, 1957, 86, 1045-1081
(Revue générale bibliographie).

BENAYOUM (P.)

Paragangliomes malins. Contribution à leur étude clinique anatomopathologique et chimique
Thèse Bordeaux, 1959, n° 78

BJORK (V.D.), LINDERHOLM (H.), LUBLIN (H.), PERNOW (B.), et TORNBERG (B.)

Malignant intrathoracie pheochromocytoma with lung metastases and raised noradrenaline concentration in superior vena cava blood - report of a case.
Acta Chir. Scand. STOCKHOLM, 1959, 116, 5-6, 411-422

BOCQUET (L.R.)

Les sympathomes embryonnaires chez l'enfant
Thèse Med. Paris 1956, n° 850

CUSHING (H.), WOLBACH (S.B.)

Transformation of malignant paravertebral sympathicoblastoma into benign ganglioneuroma
Am. J. Path. 1927, 3, 203-216

DAVIS (P.), PEART (W.S., HOFF (W. VAN'T)

Malignant pheochromocytoma with functioning metastases
The Lancet, 1955, 269, 274, 275

DEGEORGES (M.)

Hypertension des médullo-surrénalomes
La Vie Medicale 1965, p.95-106

DELMOTE

Les sympathomes embryonnaires rétro-péritonéaux
Thèse LILLE 1952 - 53, n° 59

FERNANDO (P.B.), COORAY (G.H.) and THANABALASUNDRAM (R.S.)

Adrenal pheochromocytoma with neuroblastomatous elements
A.M.A. Arch. of Pathol. 1951, 52, 182-188

GLUSHIEN (A.S.), MANSUY (M.M.) and LITTMAN (D.S.)

Phéochromocytoma, its relationship to neurocutaneous syndromes
Amer. J. Med. 1953, 14, 318-327

GRAVIER, BERNHEIM

Lyon Medical 1923, 134, 223, cité par PALMIERI et coll.

HALSCHEIDT (W.)

Klinische und pathologisch physiologische Betrachtungen
and hand eines extrasuprarenalen malignen Paraganglions.
Ztschr. Ges. inn. Med. 1949, 4, 116, 123

HOREAU (J.), NEDELEC (M.), NICOLES (G.) ROBIN (Cl.) GUENEL (J.)
MOINARD (P.)

Nantes. Un cas de phéochromocytome malin avec polyglobulie
Bull. et Mem. Soc. Med. Hop. Paris 114è année 1963, n° 1, 89-96

KELSALL (A.R., ROSS (E.J.)

Bilateral pheochromocytoma in two sisters
The lancet 1955, 269, 273, 277

LANGERON (L.), COURTZ (L.), ROUTTIER (G.), CROCCEL (L.), OUDAN(H.)

Phéochromocytome malin. Etude biologique et anatomique
Soc. Med. LILLE, 24 avril 1959

LEWIS (D.), GESCHICKTER (C.),

Tumors of sympathetic nervous system, neuroblastoma
paraganglioma, ganglioneuroma
Arch. Surgery, 1934, 28, 16, 58

MAC GAVACK (T.H.), BENJAMIN (J.W.), SPEER (F.D.),KLOTZ (S.)

Malignant phéochromocytoma of the adrenal medulla
Jour. of clin. Endocrinology, vol. 2, 1942, 332-338

MANDEVILLE (F.B.), SAYOUN (P.F.)

Begnin and malignant pheochromocytoma with necropsies
Jour. of Urology 1949, 62, 93, 103

MASON (G.A.), HART-MERCIER (J.). MILLAR (E.J.), STRANG (L.B.) WYNNE (M.A.)

Adrenaline secreting neuroblastoma in an infant
The Lancet 1957, 2, 322-325

MASSON (P.)

Les tumeurs humaines, 1956

MASSON (P.), MARTIN (J.P.)

Paragangliome surrénal. Etude d'un cas humain de tumeurs malignes de la médulle-surrénale
BAFEC 1923, 12-135

MILLIEZ (P.), NEDELEC (M.), FRITEL (D.), LAGRUE (G.), SAMARCQ, JACQUILLAT (C.), IDATTE (J.M.)

Les phéochromocytomes malins à propos de deux observations
Bull. Mem. Soc. Med. Hop.Paris 1963, 114, 1007-1018

ORTEGA (Paul Jr.)

Malignant paraganglioma arising from the organ of Zuckerkandl
AMA Archives of Pathology 1952, 53, 78-86

PALMIERI (G.), IKKOS (D.), LUFT (R.),

Malignant pheochromocytoma
Acta Endocr. 1961, 36, n°4, 549-560

POTTER (E.L.), PARRISH (J.M.)

Neuroblastoma, ganglioneuroma and fibroneuroma in a stillborn fetus
Am.J. Path. 1942, 18, 141

PYLE (F.J.)

Pheochromocytoma - Report of a Malignant case
Jour. of Urology 1951, 66, 153-162

ROSENTHAL (D.B.), WILLIS (R.A.)

The association of chromaffin tumours with neurofibromatosis
J. of Path. bact. 1936, 42, n°3, 599-603

ROUJEAU (J.), ALBAHARY (Cl.), RISTELHUEBER (J.), GALIAN (A.)

Phéochromocytome malin bilatéral à structure histologique mixte
La presse Médicale (71è année, n° 55, 25 décembre 1963, 2716-2718

RUSSEL (D.S.), RUBINSTEIN (L.G.)

The pathology of tumor of the nervous system
p.264, Edwards Arnold, LTD 1959

SCHEININ (T.M.)

Malignant pheochromocytoma
Acta Chir. Scand. STOCKHOLM, 1960, 120, n°2, 3, 180, 187

SCHWINGER (O.)

Ein seltener Falleines Klinisch uncharakreristischen metastasierenden, nicht adrenalinproduktiven, unreifen Pheochromocytoma malignum der Nevenniere
Der Krebsartz, VIENNE, Avril 1959, 14, n°4; 133-137

SHEPARD (R.M.), SUTTON (D.),

Dum bell ganglioneuromato of the spine with a report of four cases
The British Journal of Surgery 1957, 58, 45, 305-317

SHERWIN, RUSSEL (P.)

Histopathology of pheochromocytoma
Cancer (Philadelphie) 1959, 12, n° 5, 861-877

SLAMA (R.), GUEDON (J.)

Les phéochromocytomes
La Vie Médicale 1960, 41, 1199-1224

SPATT (S.D.), GRAYZEL (D.M.)

Pheochromocytoma of adrenal medulla clinicopathological study of 5 cases
Amer. Jour. Med. Sci. 1948, 216, 39-50

STOUT (A.P.)

Ganglioneuroma of the sympathectic nervous system
Surg. Gynec. Obst. 1947, 84, 101

SYMINGTON (T.), GOODALL (A.L.)

Studies in pheochromocytoma : pathological aspects
Glas. Med. J. 1953, 34, 75-96

TAMURA(Paul Y), LAWRENCE (C.T.)

Multiples tumors of the sympathetic system. A report of a case of malignant schwannoma associated, with functioning malignant pheochromocytoma
Cancer 1956, 9, n° 2, 293-299

WAHL (H.R.)

Neuroblastoma : with a study of a case illustraing the three types that arise from the sympathetic system
J. Med. Research 1914, 25, 205-260

WAHL (H.R.), CRAIG (P.E.)

Multiple tumoors of the sympathetic nervous system Report of a case showing a distinct ganglioneuroma, a neuroblastoma and a cystic calcifying ganglioneuroblastoma
Am. J. Path. 1938, 14, 797

WAHL (H.R.), ROBINSON (D.),

Neuroblastoma of the mediastinum with pheochromoblastomatous elements
Arch. of Pathology 1943, 35, 571-578

oOo

EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
- PARIS V° -
ODÉ 58-90